



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Linzagolix (D-1147)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. April 2025
von 11:45 Uhr bis 12:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Theramex Ireland Limited**:

Herr Krüger

Frau Landscheidt

Frau Dr. von Wulffen

Frau Dr. Matischak

Angemeldeter Teilnehmender des **Evangelischen Klinikums Köln Weyertal GmbH**:

Herr Prof. Dr. Römer

Angemeldete Teilnehmende der **Charité Berlin**:

Frau Prof. Dr. Mechsner

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit den Anhörungen fort, die heute bedingt durch die Osterfeiertage dienstags statt montags stattfinden. Wir beschäftigen uns jetzt mit Linzagolix im Indikationsgebiet Endometriose.

Basis der heutigen Anhörung, die ein neues Anwendungsgebiet von Linzagolix beinhaltet, ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. März dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Theramex Ireland Limited, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, als klinische Sachverständige von Frau Professor Dr. Mechsner, Leiterin des Endometriosezentrums an der Charité, und von Herrn Professor Dr. Römer, Leiter des Endometriosezentrums am Evangelisches Klinikum Köln Weyertal und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Theramex Ireland Limited müssten anwesend sein Herr Krüger, Frau Landscheidt, Frau Dr. von Wulffen und Frau Dr. Matischak, für das Evangelische Klinikum Köln Weyertal Herr Professor Dr. Römer – er scheint zu fehlen –, für die Charité in Berlin Frau Professor Dr. Mechsner sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Theramex Ireland?

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. von Wulffen.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, heute hier zu sein und mit Ihnen den therapeutischen Stellenwert unseres neuen Arzneimittels Ysely mit dem Wirkstoff Linzagolix in der Therapie der Endometriose zu diskutieren. Zuerst kurz zu mir und dem mit mir anwesenden Team seitens Theramex: Mein Name ist Maïke von Wulffen, ich verantworte den Bereich Market Access in Deutschland. Mit mir dabei sind heute für medizinische Aspekte Frau Marie Landscheidt, für Fragen zum Dossier Steven Krüger und für produktspezifische Aspekte Dr. Kathrin Matischak.

Als auf die Frauengesundheit spezialisiertes und fokussiertes Unternehmen freuen wir uns besonders, heute erneut über eine wichtige neue Therapieoption für Frauen zu sprechen, und zwar, wie bereits genannt, Linzagolix, das seit dem 22. November letzten Jahres zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, zugelassen und in Deutschland verfügbar ist. Ich würde zunächst gerne auf das Erkrankungsbild und die bisherige Versorgungssituation der Endometriose eingehen und anschließend kurz den medizinischen Nutzen und Stellenwert unseres Arzneimittels Ysely umreißen.

Endometriose wird oft auch als Chamäleon der Gynäkologie bezeichnet, da die Symptome häufig fehlgedeutet, unterschätzt oder als normal hingenommen werden und sich dadurch die Diagnosestellung und Therapie verzögert. Dabei stellen die durch Endometriose verursachten Symptome erhebliche Einschränkungen und Belastungen für die betroffenen Frauen dar, insbesondere heftige Schmerzen, sowohl während der monatlichen Regelblutung als auch in der blutungsfreien Zeit, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wie auch beim

Wasserlassen und Stuhlgang. Infolgedessen ist die Lebensqualität von Frauen mit Endometriose stark eingeschränkt, weitere belastende Begleitscheinungen wie Infertilität können hinzukommen.

Auch wenn sich die Versorgung von betroffenen Frauen mit Endometriose in den letzten Jahren bereits etwas verbessert hat, besteht nach wie vor ein enormer Handlungsbedarf, um eine frühzeitige Diagnosestellung und damit ein geeignetes, wirksames, an die Bedürfnisse der Patienten angepasstes, langfristiges Therapiekonzept zu sichern; denn, das ist an dieser Stelle auch ganz wichtig zu betonen, Endometriose ist eine chronische und damit langjährig behandlungsbedürftige Erkrankung.

Ein Meilenstein in der Versorgung der Endometriose war mit Sicherheit eine Abkehr vom ehemaligen Goldstandard der endoskopischen Diagnosestellung hin zu einer nichtinvasiven Diagnostik, basierend auf eingehender Anamnese in Kombination mit Tastuntersuchungen und bildgebenden Verfahren, insbesondere dem Ultraschall.

Eine medikamentöse Therapie in der Erstlinie, in der Regel mit Dienogest, kann so frühzeitiger eingeleitet werden, um die Beschwerden der betroffenen Frauen zu lindern und gleichzeitig die Risiken und Belastungen, die mit einer operativen Maßnahme einhergehen, zunächst zu verzögern. Ich spreche hier bewusst nur von einer Verzögerung operativer Maßnahmen, da mit Dienogest alleine in der Regel keine langfristige adäquate Kontrolle der Symptome, insbesondere der Schmerzsymptomatik, bei allen Patientinnen erzielt werden kann. Dies kann sowohl aufgrund einer initial unzureichenden oder nachlassenden Symptomkontrolle oder aufgrund von auftretenden Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten der Fall sein.

Neben Dienogest gab es bis vor anderthalb Jahren als weitere zugelassene medikamentöse Therapie nur die GnRH-Rezeptor-Agonisten oder die Option einer operativen Behandlung. Bleiben wir zunächst bei den medikamentösen Optionen, den GnRH-Rezeptor-Agonisten. Es ist festzuhalten, dass diese mit zwei relevanten Einschränkungen einhergehen: Erstens. Der Einsatz von GnRH-Rezeptor-Agonisten erfordert laut Zulassung immer eine laparoskopische Diagnosesicherung, also eine operative Maßnahme, die nicht mehr als Goldstandard zur Diagnostik angesehen wird.

Zweitens. Agonisten sind aufgrund der Östrogen-Suppression in einem suboptimalen therapeutischen Bereich, insbesondere in Bezug auf die Knochengesundheit, nur zeitlich begrenzt, das heißt, in der Regel sechs bis neun Monate anwendbar. Sie stellen kein langfristiges Therapiekonzept dar, sondern allenfalls eine vorübergehende Überbrückung. Bei vorbehandelten Endometriose-Patientinnen gab es lange keine adäquate medikamentöse Langzeittherapie, sodass diese immer wieder operativ und unter Inkaufnahme der Risiken und Folgekomplikationen eines operativen Eingriffs behandelt werden mussten – immer wieder, da es auch nach operativer Behandlung der Endometriose extrem hohe Rezidivraten gibt, die eine Reintervention erforderlich machen, insbesondere dann, wenn nach dem operativen Eingriff nicht medikamentös weiterbehandelt wird.

Damit komme ich zum nächsten Meilenstein in der Therapie der Endometriose, der Entwicklung der GnRH-Rezeptor-Antagonisten, wie dem heute im Fokus stehenden Wirkstoff Linzagolix. Diese verfolgen ähnlich wie die Agonisten das grundsätzliche Wirkprinzip, durch Suppression von Östrogen einen relevanten Teil bei der Endometriose zu adressieren und dadurch die Symptomatik zu lindern. Vorteil der GnRH-Rezeptor-Antagonisten gegenüber den Agonisten sind die unmittelbar inhibitorische Wirkung und der mögliche Einsatz als medikamentöse Langzeittherapie. Damit adressieren GnRH-Rezeptor-Antagonisten genau den Bedarf nach einer medikamentösen Langzeittherapie bei vorbehandelten Endometriose-Patientinnen.

Vor Linzagolix gab es bereits seit November 2023 ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der vorbehandelten Endometriose, das einen GnRH-Rezeptor-Antagonisten, und zwar Relugolix in fester Kombination mit der oralen Add-back-Therapie Estradiol und

Norethisteronacetat, enthält. Mit Linzagolix wird die Behandlungsmöglichkeit mit GnRH-Rezeptor-Antagonisten nun um ein besonders schnell wirksames Arzneimittel ergänzt, das zudem durch die individualisierbare Kombination mit einer Add-back-Therapie eine patientenindividuell bestmögliche Versorgung ermöglicht.

Damit sind wir beim medizinischen Nutzen von Linzagolix. In der zulassungsrelevanten Studie EDELWEISS 3 für das hier im Fokus stehende Anwendungsgebiet der vorbehandelten Endometriose konnte ein hoher medizinischer Nutzen für Linzagolix gegenüber Placebo festgestellt werden, der sich neben der sehr guten Verträglichkeit insbesondere aus der schnell einsetzenden und anhaltenden großen statistisch signifikanten Reduktion von Dysmenorrhö, nichtmenstruellen Beckenschmerzen sowie der Auswirkung der endometriosebedingten Schmerzen auf die Aktivitäten ergibt. Auch die Reduktion weiterer Schmerzsymptome und der Anzahl uteriner Blutungstage führt zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung, was sich auch in einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt.

Linzagolix trägt somit dazu bei, betroffenen Frauen eine schnell und anhaltend wirksame, sichere, medikamentöse Langzeittherapie zu ermöglichen, um langfristig eine adäquate Symptomkontrolle und damit einhergehend gehobene Lebensqualität zu sichern. Operative Verfahren können somit potenziell vermieden werden, was auch der fachlichen Einschätzung des medizinischen Fachpersonals sowie der mit Linzagolix behandelten Patientinnen in der Studie EDELWEISS 3 nach einer sechsmonatigen Behandlung mit Linzagolix entspricht.

Insbesondere vor dem Hintergrund der eingangs beschriebenen limitierten medikamentösen Therapieoptionen und der relevanten Einschränkungen und Risiken operativer Verfahren ist die Verfügbarkeit einer weiteren medikamentösen Langzeittherapie zur effektiven Behandlung der Endometriose von großer therapeutischer Bedeutung.

Ich freue mich nun auf die weitere Diskussion und stehe gemeinsam mit dem Team von Theramex für Ihre Fragen gerne bereit. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. von Wulffen, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an Frau Professor Mechsner: Frau Professor Mechsner, im Prinzip handelt es sich um eine Dublette von dem, was Frau von Wulffen gerade gesagt hat. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch zu den bisherigen medikamentösen Therapien Stellung genommen und dort ausgeführt, dass ein Großteil der Patientinnen in der Erstlinie das bereits erwähnte Dienogest erhält, dass die GnRH-Agonisten wegen ihrer nur zeitlich limitierten Einsetzbarkeit in der Versorgung einen relativ geringen Stellenwert haben und deshalb den Antagonisten eine hohe Bedeutung zukommt, um operative Interventionen ein Stück weit schieben zu können. Es wäre aber wichtig, wenn Sie das, was Sie schriftlich eingereicht haben, noch einmal erklären könnten. Wie sieht die Behandlung von Patientinnen mit einer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, derzeit im klinischen Alltag aus? Wir hatten in anderem Behufe, als wir uns über das Innovationsformprojekt unterhalten haben, eine Lehrstunde, in der Sie mir erklärt haben, wieso man auch nach einer OP als Patientin sehr betroffen sein kann. Aber vielleicht können Sie uns einen kurzen Überblick geben.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Man muss sagen, es ist dramatisch, was wir am Zentrum an der Charité an Patientinnen sehen, die viele Jahre Beschwerden hatten, bevor eine suffiziente Therapie eingesetzt wird. Auch das Dienogest wird oft sehr spät und oft nicht schon in der Niederlassung eingesetzt. Auch nach Operationen haben die Frauen fast einen 50-prozentigen anhaltenden Therapiebedarf und aufgrund der langen Jahre der Beschwerden viele Sekundärbeschwerden vom Beckenboden ausgehend usw.

Man stellt fest, dass eine suffiziente hormonelle Therapie das A und O darstellt, den Östrogenspiegel in ein bestimmtes Fenster zu bringen und dort zu belassen. Das klappt mit den gängigen Therapien, dem Dienogest, nicht immer. Es gibt häufig Zwischenblutungen,

sodass die Dosis gesteigert werden müsste, was nicht im Sinne des Erfinders ist, und andere weniger potente Gestagene auch nicht wirken. Von daher bin ich früher schon viel auf die GnRH-Analoga ausgewichen, aber wir haben gehört, die Limitation ist da, nicht nur, dass die Analoga auch parenteral gegeben werden müssen. Das ist eine Injektion, die schwer steuerbar ist und dann auch die Add-Back-Therapie gegeben werden musste. Sonst konnte man die Therapie nicht fortsetzen.

Von daher sind die GnRH-Antagonisten als Tablette verfügbar. Das muss man auch sagen. Sie haben einen schnellen Wirkungseintritt. Sie haben keinen Flair-up. Das ist eine sehr große Bereicherung. Ich habe viel Erfahrung damit. Wir setzen den GnRH-Antagonisten inzwischen viel ein. Wesentlicher Unterschied zu dem Relugolix CT ist, dass in dieser Tablette alles drin ist, was ein Vorteil ist. Das heißt, wir haben den Antagonisten und eine integrierte Add-Back-Therapie, weil mit den Antagonisten die Östrogenspiegel so niedrig sind, dass sonst die Knochendichte Schaden nehmen würde. Das heißt, man kann diese Langzeittherapie nur in einer dauerhaften Kombination mit einer Add-Back-Therapie machen.

Aber bei dem Relugolix CT ist diese in der Tablette drin und wir haben keine Variationsmöglichkeiten. Auch hier ist es so, dass manche Patientinnen Blutungen haben, weil die Add-Back-Therapie individuell zu hoch ist. Man kann nicht immer sagen, wann das der Fall ist. Aber es gibt Patientinnen, die nicht blutungsfrei sind, Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen haben oder es Kontraindikationen gibt, eine orale Add-Back-Therapie einnehmen zu können, wie zum Beispiel Thrombophilien. Das ist eine Kontraindikation, die es verbietet, das Relugolix CT zu geben.

Der Vorteil von Linzagolix ist, dass es zwei getrennte Tabletten sind. Wir haben die Reinsubstanz Linzagolix, die es uns ermöglicht, in dem Falle eine individuelle Add-Back-Therapie geben. Selbst bei Thrombophilien oder gewissen Risiken muss man abwägen, ob eine transdermale individuelle Add-Back-Therapie von Nutzen ist. Aber diese Substanz bereichert unser Portfolio auf jeden Fall.

Ich denke, wir können in Kombination mit diesem weiteren Baustein weiterhin Operationen vermeiden; denn das gilt es unbedingt. Wir wissen, dass weiterhin unheimlich viele unnötige Operationen, auch Rezidiv-Operationen erfolgen, die wenig Nutzen haben. Das A und O ist eine suffiziente hormonelle Therapie. Das Feintuning in diesem Bereich ist ganz wichtig, um einer Patientin eine mögliche Reduktion auch von anderen Schmerzen zu ermöglichen. Nur wenn die Patientin suffizient blutungsfrei ist, hat sie die Chance, Beckenbodentherapie adäquat durchführen und an anderen Baustellen in ihren Schmerzbereichen arbeiten zu können. Wenn das nicht funktioniert, kommt sie immer wieder in die Akutschmerzen, wenn es zu Blutungen kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Mechsner. – Herr Professor Römer, sind Sie mittlerweile zugeschaltet?

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Ja, ich bin jetzt zugeschaltet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie noch etwas ergänzend sagen? Die Ausgangsfrage war, wie die heutige Therapiesituation von Patientinnen ist, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt worden sind. Frau Mechsner hat das gerade breit ausgeführt.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Ja, ich habe das gehört. Ich habe zwei, drei Ergänzungen: Man muss sicherlich, wie es Frau Mechsner sagte, selbstkritisch sagen, dass in Deutschland wie auch in anderen Bereichen bei der Endometriose zu viel operiert wird. Das ist international seit vielen Jahren anders. Da steht mehr die medikamentöse Therapie im Vordergrund, weil es eine chronische Erkrankung ist und wir mit einer Operation einfach nicht die Lösung finden. Ziel wäre, wenn man überhaupt operiert, einmal zum perfekten Zeitpunkt am perfekten Ort zu operieren. Das wäre der Wunsch.

Insofern sind medikamentöse Therapien sehr wichtig. Das Dienogest ist ohne Zweifel die Nummer eins. Das ist auch in jeder nationalen und internationalen Leitlinie so. Vielleicht zum Verständnis: Patienten, die das nicht vertragen oder bei denen es nicht wirksam ist, das ist nicht so eine ganz kleine Gruppe. Wir wissen aus Daten aus großen Studien, dass es nach Dienogest durchaus 20 bis 25 Prozent der Patientinnen sind, bei denen irgendwann die Effektivität nachlässt oder Nebenwirkungen auftreten. Man kann sagen, das ist fast jede vierte Patientin.

Hier kommen Second-Line-Therapien ins Spiel, wie die GnRH-Antagonisten, weil man die Nebenwirkungen von Dienogest wie Stimmungsveränderung oder die Blutungsstörung zumindest weniger hat. Null gibt es nicht. Das Zweite ist, dass man eine höhere Effektivität hat.

Über die flexible Möglichkeit der Add-Back-Therapie hat Frau Mechsner schon referiert, da kann ich mich nur anschließen. Ein wichtiger Punkt ist, dass wir mit Dienogest zum Beispiel auf Myome keine Wirkung haben. Wir haben für Linzagolix die Zulassung, diese Komorbidität – – Wir haben das kürzlich publiziert. Es gibt teilweise Zahlen, dass es ein sechsfach höheres Risiko bei Endometriose-Patienten und Myomen ist. Man hat hier den genialen Kniff, dass man zwei Erkrankungen mit einem Medikament behandeln kann. Das macht es für die klinische Anwendung so wertvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, für diese Ergänzung, Herr Professor Römer. – Ich schaue in die Runde der Bänke und Patientenvertretung: Gibt es Fragen? – Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Frage an die klinischen Sachverständigen. In den schriftlichen Stellungnahmen war ein Hinweis darauf, dass in den Studien zu Linzagolix nach sechs Monaten ein Effekt zu Ungunsten von Linzagolix bezüglich der Knochendichte zu beobachten war. Meine Frage ist: Haben Sie aus der klinischen Praxis schon Erfahrung? Sie haben gesagt, da kombiniert man mit einer variablen Add-back-Therapie. Haben Sie aus der klinischen Praxis auch mit Blick auf den Linzagolix Erfahrungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mechsner, bitte.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Linzagolix ist noch nicht so lange verschreibungsfähig, sodass ich keine Langzeiterfahrung habe, muss ich sagen, wobei, aus dem Bereich der Myome – aber Patientinnen mit Myomen behandle ich nicht so häufig. Aber mit der Add-back-Therapie ist im Grunde genommen kein Effekt auf die Knochendichte zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Römer, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Wir haben bei den Myomen mit Linzagolix Erfahrung. Es ist klar, dass man bei den 200 Milligramm eine Add-back-Therapie braucht, für den Knochen eigentlich erst ab sechs Monaten. Man muss wissen, welche Add-back-Therapie man macht. Die muss für den Knochen ausreichend sein. Oft gibt man aber aus klinischen Erwägungen, nicht so sehr wegen dem Knochen, schon nach drei Monaten eine Add-back-Therapie, sodass das mit dem Knochen – – Außer man macht den Fehler, dass man zu wenig Add-back-Therapie gibt. Aber alle Gynäkologen kennen das von der Hormonsubstitution, was die wirksamen Dosen sind. Das ist eigentlich kein Problem. Es wäre ein Kunstfehler, wenn man keine Add-back-Therapie mit 200 Milligramm macht. Aber das wissen die Gynäkologen. Das kennen wir auch von den GnRH-Analoga.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Römer. – Frau Kunz, Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet. Ich habe noch eine Frage, wenn ich die gleich anschließen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Sie haben im Vorfeld zu der Versorgung ausgeführt. Mir war noch nicht klar, so wie ich Sie verstanden habe, werden die GnRH-Analoga in der heutigen Zeit dennoch eingesetzt.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Ja, sehr viel weniger. Wenn Relugolix CT mit der festen Add-back-Therapie als orale Tablette kontraindiziert war, mussten wir auf GnRH-Analoga ausweichen, weil es nichts anderes gab. Manche brauchen definitiv die GnRH-Analoga oder Antagonisten. Sie brauchen diese Second-Line-Effektive. Diese Medikamente sind wirklich die stärksten Medikamente, die wir haben. Wir zum Beispiel sehen 1.000 Patientinnen im Jahr und haben bei 200 die Indikation dieser sehr intensivierten hormonellen Therapie, bei denen wir Hormontherapien umstellen, um zugunsten der Analoga Antagonisten, um eine erneute Operation zu vermeiden. Das ist ein Fünftel, 200 von 1000.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist richtig, also die Prozentzahl ist richtig. Ob die medizinische Aussage richtig ist, weiß ich nicht.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Die ist richtig, die ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Römer, haben Sie noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Vielleicht ganz kurz: Die Frage war nach den GnRH-Analoga. Das spielt keine Rolle mehr, muss man sagen. Das sind absolute Ausnahmepatienten, bei denen man GnRH-Antagonisten nicht anwenden kann, weil eine orale Absorption nicht möglich ist. Wir haben auch circa 1 000 Patienten. Die zwei Patienten, die heute noch GnRH-Analoga nehmen, könnte ich namentlich benennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ich habe zwei unterschiedliche Aussagen mitgenommen. Zwischendurch habe ich leider etwas verpasst.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Darf ich das noch einmal erklären? Es gibt Kontraindikationen für die orale Hormonersatztherapie. Da hatten wir bislang kein anderes Medikament. Mit Linzagolix haben wir das jetzt seit diesem Jahr. Deshalb gibt es jetzt keine Indikationen für die GnRH-Analoga mehr. Aber bevor wir diese hatten, musste ich gelegentlich darauf ausweichen. Herr Römer sagte schon, das sind wenige gewesen. GnRH-Analoga sind parenteral und haben keine weiteren Hormone, wirken quasi pur. Aber das ist gerade das, was wir nicht in einer Langzeittherapie machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, okay?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Frau Bickel und Frau Lowitzki. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage zu den GnRH-Analoga. Sie sagten, das sind eher Einzelfälle. Vielleicht könnten Sie sagen, wie viel Prozent das ungefähr entspricht, die mit GnRH-Analoga behandelt worden wären, würde es das Linzagolix noch nicht geben, also wenn man nur die Alternative Relugolix gehabt hätte. Das ist meine erste Frage an die Kliniker.

Die zweite Frage: Das Anwendungsgebiet für dieses neue Medikament Linzagolix ist eingeschränkt auf Patientinnen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde. Sie haben gesagt, dass Dienogest das primäre Medikament ist, das eingesetzt wird. Ich frage mich, der G-BA hat eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, und zwar eine patientenindividuelle Therapie. Dort wird Dienogest noch genannt. Sind das wirklich noch Patienten, die für Dienogest infrage kommen, die jetzt mit Linzagolix behandelt werden?

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Wir haben First-Line-Therapien. Ich sage Ihnen, wenn eine junge Patientin kommt, die die typischen Beschwerden der Endometriose, im

Ultraschall Zeichen der Adenomyose hat, noch nie eine Behandlung hatte, dann ist der erste Schritt, eine therapeutische Amenorrhö mit einer hormonellen Therapie einzuleiten. Da ist das Dienogest die Firstline-Therapie. Damit sind sehr viele Patientinnen erst einmal blutungsfrei und schmerzfrei, aber ungefähr 20 Prozent nicht.

Das heißt, sie haben weiterhin Blutungen unter dieser Therapie im Verlauf von Jahren. Wir brauchen eine Langzeittherapie, also eine Therapie über viele Jahre. Wir sprechen von 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Das darf man nicht vergessen. 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr werden diagnostiziert. Das Dienogest ist ein Gestagen. Bei anderen ist einmal die Therapie nicht suffizient, oder sie haben weiterbestehende Schmerzen unter dieser Therapie.

Im nächsten Schritt würde normalerweise eine Operation folgen, die man aber vermeiden kann. Wir wünschen uns, die Operation sehr individuell einsetzen zu können, wenn es für die Patientin der beste Zeitpunkt ist. Wann ist der beste Zeitpunkt? Wenn wirklich nichts mehr hilft und die Patientin zum Beispiel ihren Kinderwunsch realisieren möchte. Das spielt eine große Rolle, weil wir mit operativen Maßnahmen im Bereich Kinderwunsch, Fertilität wichtige Entscheidungen treffen, sei es die Vermeidung von Operationen von Zysten am Eierstock, um die Eizellreserve zu schonen, oder auf der anderen Seite eine Kinderwunschrealisierung zu verbessern. Das muss auch sehr individuell sein. Das heißt, eine erneute Umstellung auf ein potenteres Medikament ist die Indikation für die Second-Line-Therapie.

Ein anderes großes Problem der Gestagene ist, dass nicht wenige Frauen mit Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, bis hin zu suizidalen Gedanken auf Gestagene reagieren. Auch hier ist eine Umstellung sehr wichtig. Der Vorteil der GnRH-Antagonisten ist, dass diese Medikamente selbst diesen Effekt nicht haben, weil sie keine Gestagene sind, keine Hormone in diesem Sinne. Das heißt, wie Herr Römer gesagt hat, wir schätzen, dass ungefähr 20 Prozent mit Dienogest nicht ausreichend therapiert sind. Deshalb haben wir einen großen Stellenwert für weitere Therapieoptionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Römer, bitte.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Es war nach Zahlen gefragt worden. Das kann man aus der klinischen Praxis nur schätzen. Sagen wir, wir haben 25 Prozent, die auf Dienogest nicht ansprechen oder Nebenwirkungen haben, davon kann man einen Teil mit Relugolix behandeln. Aber es kommt eine Gruppe dazu, weil das oft Patienten sind, die schon lange Dienogest haben, die in eine Altersgruppe kommen, wo durch die Add-back-Therapie Kontraindikationen für das Relugolix CT auftreten. Für diese Patientengruppe – geschätzt, sagen wir einmal, 10 bis 15 Prozent – ist ein GnRH-Antagonist mit der individuellen HRT durchaus sinnvoll. Es ist eine wichtige Option für einen Großteil der Patienten. Es ist keine Randgruppe. Das muss man klar sagen

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Ich habe auch diverse komplexe Situationen, in denen Linzagolix schon sehr hilfreich war, obwohl es noch nicht so lange für Endometriose zugelassen ist.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Die Komorbiditäten sind nicht zu unterschätzen. Es gibt sehr wenige Medikamente, die gegen zwei Erkrankungen gleichzeitig helfen. Das ist unter auch dem Kostenaspekt interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Aber jetzt noch einmal speziell zur Frage von Frau Bickel: Frau Bickel hat gesagt: Ist es richtig, dass wir hier Dienogest noch als zweckmäßige Vergleichstherapie implementiert oder in der Liste haben? Wenn Sie sagen, das ist die First-Line und im Prinzip die 20 Prozent Therapieversager oder diejenigen, bei denen es aufgrund der Hormone diese depressiven Verstimmungen etc. pp. gibt, für die wäre die Alternative, die man einsetzen würde, Relugolix oder jetzt der hierzu bewertende Wirkstoff, so habe ich das verstanden, oder die eine oder andere Option, die wir noch haben. – Frau Bickel, noch einmal zurück an Sie.

Frau Bickel: Herr Professor Hecken, vielen Dank. Das war meine Frage. Ist Dienogest als First-Line-Therapie hier überhaupt die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie? So wie ich Sie als Kliniker beide vernommen habe, sind wir in einem anderen Setting. Dieses andere Setting ist die Second-Line.

Aber trotzdem die Nachfrage: Dieses Zulassungsgebiet des neuen Medikamentes ist, „deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde“. Sagen wir einmal, es wurde vorher chirurgisch behandelt. Sie sagen, operative Maßnahmen sind eher nach hinten verschoben. Aber gibt es Konstellationen, wo man eine operative Maßnahme als erstes macht? Wenn man sie gemacht hat, käme dann noch Dienogest infrage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Römer, bitte.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Das eine schließt das andere nicht aus. Es gibt durchaus Situationen, in denen primär operiert wird. Das ist relativ klar definiert. Das sind sehr ausgedehnte Endometriosen mit Organschäden. Danach würde man entscheiden, ob die Patientin Dienogest bekommt oder unter Umständen GnRH-Antagonisten. Wenn sie vorher schon ein Gestagen und darunter Depressionen hatte, würde man nicht noch einmal mit dem Gestagen einsteigen. Das ist das, was wir, glaube ich, versuchen, herüberzubringen, dass das sehr individuell ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Da wäre dann wieder ein Stellenwert für Dienogest.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Genau, das wäre eine individuelle Entscheidung. Auch die aktuellen Leitlinien lassen offen, dass man mit beiden Wirkstoffen eintritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Beide Wirkstoffe, weil es Situationen gibt, in denen die Organe extrem betroffen sind. Vor allen Dingen dürfen wir die Gebärmutter nicht vergessen. Die Adenomyose zählt zu der Endometriose. Bei ausgeprägter Adenomyose gibt es gute Daten, die auch für GnRH-Antagonisten sprechen und wo es einfach wichtig ist. Es kann zum Beispiel auch die Situation sein, dass eine künstliche Befruchtung geplant wird. Auch da macht die Therapie mit GnRH-Antagonisten viel mehr Sinn als mit einem Dienogest, auch nach einer Operation im Hinblick auf eine anstehende künstliche Befruchtung. Es gibt so viele Variationen, bei denen wir individuell entscheiden müssen. Die Anwendung wird zeigen, dass das auch Vorteile bringt. Davon sind wir überzeugt. In solchen Situationen hat man früher als Vorbereitung für eine EVF Analoga gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mechsner. – Herr Römer, noch eine Ergänzung oder ist alles gesagt?

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Ich glaube, es ist klar herausgekommen, dass es wirklich – – Die Frage war, ob man das auch nach einer Operation einsetzen kann. Deshalb ist das auch offen gehalten. Die Mehrzahl der Fälle wird sicherlich sein, hormonelle Therapie, Therapieversagen, Second-Line, hormonelle Therapie. Aber es gibt Situationen, in denen man das nach einer Operation einsetzen kann. Insofern finden wir es gut, dass das so in der Fachinformation in der Indikation steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lowitzki von der PatV, bitte.

Frau Lowitzki: Ich habe eine Frage zu dem Knochendichteverlust: Ich frage mich, ob das überhaupt auffällt. Es ist so, dass in der Packungsbeilage von Relugolix beschrieben ist, dass 21 Prozent der Patienten über 3 Prozent Knochendichteverlust haben. Deshalb wird empfohlen, nach 52 Wochen eine Kontrolle zu machen. Die wird wiederum nicht von der GKV bezahlt. Deshalb ist es eine Privatleistung. Ich weiß, dass viele Patientinnen nicht darüber

aufgeklärt werden, in der Folge diese Untersuchungen auch nicht machen. Meine Frage an Frau Mechsner und Herrn Römer ist, wie das in Ihrer Erfahrung ist. Machen Ihre Patientinnen diese Untersuchungen, gerade weil es so ist, dass die Verschreibung in einem spezialisierten Zentrum stattfindet, aber die Weiterbehandlung in der ambulanten Niederlassung erfolgt? Gerade da sehe ich nicht wirklich, dass da die Begleitung stattfindet. Da frage ich mich auch: Gerade wenn man eine individualisierte Effekttherapie hat, sehe ich es als notwendiger an, dass diese Behandlung im spezialisierten Zentrum erfolgt, weil ich nicht sehe, dass das in der ambulanten Niederlassung so aufgefangen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Römer, bitte.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Ich kann dazu etwas sagen. Für die GnRH-Antagonisten gibt es Studiendaten. Das wird, glaube ich, in der Praxis beachtet. Es gibt eine neue Leitlinie Osteoporose, da stehen die GnRH-Antagonisten drin. Es ist nicht so, dass das nicht beachtet wird. Es spielt aber klinisch nicht eine Riesenrolle, auch mit der Knochendichtemessung. Die Frage stellt sich beim Dienogest genauso, weil wir die gleichen Östrogenwerte haben. Da ist es eher üblich, wenn man den Verdacht hat, dass man einen Östradiolspiegel misst, bevor man eine teure Knochendichtemessung macht. Ich gebe Ihnen recht, und das ist der Fokus, deshalb haben wir das mehrfach publiziert, dass man sehen muss, wenn Patienten zusätzliche Risikofaktoren haben. Wenn Sie ein ganz schlankes, junges Mädchen haben, dann haben Sie Risikofaktoren und man muss das anders beachten. Das ist individuelle Medizin. Aber ich glaube nicht, dass man dazu unbedingt ein Zentrum braucht. Das ist meiner Meinung nach gynäkologisches Basiswissen. Durch die HRT kennen wir Gynäkologen uns relativ gut am Knochen aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Römer. – Frau Mechsner, Ergänzung?

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Nein, keine Ergänzung. Ich denke, das ist Routine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lowitzki, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Lowitzki: Nur aus der Verschreibungspraxis mit dem Relugolix: Machen Ihre Patientinnen nach 52 Wochen diese Knochendichtemessung, wie es empfohlen ist?

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Wir empfehlen das. Aber das mit den Kosten kann ich auch nicht lösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Es war die Frage, ob Sie das machen.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): In der klinischen Praxis machen wir einen Östradiolspiegel. Der kostet nur einige Cent. Wenn der nach längerer Zeit im Normbereich ist, das haben wir bei Dienogest gemacht, dann braucht man keine Knochendichtemessung. Deshalb ist es gut, dass es nur eine Empfehlung ist. Sonst würde in der Fachinformation stehen, man muss das machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe jetzt Frau Kunz, Frau Bickel und Frau Potthast. Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich glaube, Frau Potthast hat sich vor mir gemeldet.

Frau Potthast: Das ist völlig okay, Sie können gerne als erstes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Ich habe Frau Kunz zweimal auf der Liste stehen. Dann wäre die Reihenfolge Frau Bickel, Frau Potthast, Frau Kunz. Oder waren Sie schon, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich war schon, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann bin ich jetzt wieder in der Reihe. Frau Potthast als erstes und dann Frau Kunz.

Frau Potthast: Ich habe eine Frage an den Hersteller. Wir haben eine vergleichbare Datenlage wie vor einigen Monaten bei der Bewertung von Linzagolix in der symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen. Im vorliegenden Fall, sieht man an der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass es verschiedene Wirkstoffe gibt, um die Symptome einer Endometriose zu behandeln. Über den Stellenwert der einzelnen Optionen wurde gerade diskutiert. Aber patientenindividuell gäbe es die Möglichkeit, mit Dienogest, verschiedenen GnRH-Analoga, Relugolix oder auch operativen Maßnahmen zu behandeln.

Sie stellen im Dossier den Vorteil von Linzagolix dar. Dieser beruht allerdings auf Studien gegenüber Placebo. Für die Patientinnen und die Ärztinnen und Ärzte stellt sich die Frage, ob Linzagolix als neue Behandlungsoption einen Vorteil gegenüber den bereits zur Verfügung stehenden Optionen aufweist. Im Dossier wie in der Indikation Uterusmyome liegen aber ausschließlich placebokontrollierte Studien vor. Mit diesen Studien kann die Frage nach dem Zusatznutzen gegenüber anderen Optionen nicht beantwortet werden. Dazu sind Studien gegenüber den anderen Optionen erforderlich, die genau diese Frage, die diskutiert wird, ist es jetzt besser als die Option, die wir bereits im Versorgungsalltag haben, beantworten würden. Daher ist unsere Frage auch hier in diesem Indikationsgebiet, inwieweit derzeit Studien gegenüber einer aktiven Vergleichstherapie laufen bzw. ob Sie solche geplant haben, um genau diese Frage zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. pU? Nein.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Wenn Sie die Antwort schon kennen, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, die hatten wir beim letzten Mal auch. Deshalb habe ich es antizipiert. Ich habe nicht heimlich das Protokoll gelesen, aber Sie haben keine Studien mehr laufen. Oder Sie wissen auch nicht, dass noch irgendwo etwas läuft.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Das ist richtig. Weitere Studien laufen nicht. Wir hatten die Thematik auch schon beim letzten Mal. Ja, auch wir würden gerne direktvergleichende Studien haben. Das ist aus unserer Sicht oftmals sinnvoll, keine Frage, ähnlich wie bei den Myomen auch. Als Lizenznehmer hatten wir weder Einfluss auf die Studienplanung noch die Durchführung. Nichtsdestotrotz sehen wir die Daten für die Einordnung im medizinischen Kontext als relevant an. Ich denke, das ist auch aus den bereits genannten Beiträgen der Kliniker herausgeklungen, die basierend auf diesen Daten die gewissen medizinischen und therapeutischen Vorteile von Linzagolix durchaus sehen. Aber weitere Studien in diese Richtung sind derzeit nicht geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Potthast, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Potthast: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In den schriftlichen Stellungnahmen wurde auf Aussagen des EPAR verwiesen, dass nicht davon auszugehen ist, dass die Studienpopulation leitlinienkonform behandelt wurde und damit die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation fraglich ist. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann etwas dazu sagen?

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Ich kann das gerne einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Mir liegen nicht alle Stellungnahmen vor, von daher weiß ich nicht explizit, worauf Sie anspielen. Grundsätzlich haben wir uns die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien, insbesondere der EDELWEISS 3, im Detail angeschaut und im Dossier dargelegt. Wir sehen aufgrund des Ortes der Studiendurchführung,

der Vorbehandlung, der Symptomlast, der Begleittherapien, die erlaubt waren, und weiterer Basischarakteristika eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Dem EPAR war zu entnehmen, dass vor Studieneinschluss ein Drittel der Teilnehmerinnen keine medikamentöse Therapie erhielten und nur 42 Prozent der Teilnehmerinnen, die eine medikamentöse Therapie erhielten, Gestagene oder Östrogene bekommen haben. Dann hat ein Großteil der Patienten keine adäquate Vortherapie erhalten. Das war meine Frage.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Vielen Dank, dass Sie das noch einmal ausführen und konkretisieren. In der Studie waren sowohl medikamentös als auch chirurgisch vorbehandelte Patientinnen eingeschlossen. Wir müssen uns vor Augen halten, dass zu dem Zeitpunkt der Studiendurchführung die operativen Maßnahmen noch einen relativ hohen Stellenwert hatten. Insgesamt kommt auch die EMA, auch im EPAR dokumentiert, zu dem Schluss, dass der Großteil der Patientinnen medikamentös oder chirurgisch vorbehandelt ist, also dem zugelassenen Anbindungsgebiet entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, haben Sie noch eine Frage?

Frau Dr. Kunz: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Ich vermute, dass Sie, Frau Dr. von Wulffen, das Schlusswort, die Zusammenfassung machen. Bitte, Sie haben das Wort.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Sehr gerne. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank an alle Beteiligten für die regen Diskussionen zur Behandlung und Versorgungsstruktur der Endometriose. Ich denke, wir haben von den klinischen Experten deutlich herausgehört, dass in der Behandlung der Endometriose nach wie vor ein großer Bedarf für eine medikamentöse Langzeittherapie wie Linzagolix besteht. Die Relevanz der Erkrankung wurde deutlich. Man sieht es auch daran, dass Endometriose erstmalig im Koalitionsvertrag der Bundesregierung enthalten ist, was ein starkes Zeichen für die Relevanz der Erkrankung und die bislang limitierte oder unzureichende Versorgung bedeutet.

Dazu haben wir ausführlich gehört, dass vor der Einführung von Linzagolix die operativen Maßnahmen in der vorbehandelten Situation, wenn die Patientinnen in der Erstlinie bereits mit Dienogest vorbehandelt wurden, einen relevanten Stellenwert hatten, dass Linzagolix neben der bereits verfügbaren Therapie mit einem GnRH-Rezeptor-Antagonisten aufgrund der Flexibilität der Add-back-Therapie einen relevanten Stellenwert in der Versorgung hat, um solchen Patientinnen die Operation zu ersparen oder diese zu vermeiden. Das hat im Kontext dieser sehr individuellen symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung der Patientinnen mit einer langjährigen Erkrankung einen wichtigen und hohen Stellenwert.

Von daher bedanke ich mich an dieser Stelle bei allen Beteiligten, dass das heute noch einmal eingeordnet wurde, und gebe das Wort wieder an Sie zurück, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. von Wulffen, an Sie und Ihr Team dafür, dass Sie uns zur Verfügung gestanden haben. Danke an Frau Professor Mechsner und Herrn Professor Römer für die fachlichen Einordnungen. Wir werden das diskutieren. Damit kann ich die Anhörung an dieser Stelle schließen. Das war für heute die letzte Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr